



⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift

⑯ DE 196 35 676 A 1

⑯ Int. Cl. 6:

A 61 K 31/19

A 61 K 9/26

C 08 L 39/06

C 08 J 9/16

⑯ Anmelder:

BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

⑯ Erfinder:

Breitenbach, Jörg, Dr., 68199 Mannheim, DE;
Baumgartl, Horst, Dr., 67063 Ludwigshafen, DE

⑯ Feste geschäumte Wirkstoffzubereitungen

⑯ Feste geschäumte Wirkstoffzubereitungen auf Basis thermoplastisch verarbeitbarer Polymere, erhältlich durch Extrusion einer wirkstoffhaltigen Schmelze eines oder mehrerer Polymere, welche mit einem flüchtigen, physiologisch unbekanntes Treibmittel imprägniert und expandiert wird.

DE 196 35 676 A 1

DE 196 35 676 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft feste, partiell oder vollständig geschäumte Wirkstoff-Formen auf Basis thermoplastisch verarbeitbarer Polymere.

Weiterhin betrifft die Erfindung Verfahren zur Herstellung solcher Wirkstoff-Formen.

Es ist allgemein bekannt, daß geschäumte Kunststoffe, durch Extrusion von flüchtigen Treibmitteln enthaltenden Schmelzen hergestellt werden können.

Weiterhin ist beispielsweise aus der EP-A 240 904 bekannt, feste Arzneiformen durch Extrusion wirkstoffhaltiger Polymerschmelzen mit anschließender Formgebung herzustellen.

Schnell freisetzende Arzneiformen werden in der Regel dadurch erzielt, daß durch die Verwendung von unlöslichen aber quellbaren Sprengmitteln eine schnelle Desintegration der Arzneiform herbeigeführt wird.

Eine schnelle Freisetzung kann bei Arzneiformen, die nach dem Verfahren der Schmelzextrusion erhalten werden, auch durch Einsatz relativ niedermolekularer, wasserlöslicher thermoplastischer Polymere als Matrixpolymere erzielt werden. Nachteilig daran ist aber, daß bei Verwendung solcher Polymere häufig Probleme bezüglich der Lagerstabilität der fertigen Arzneiformen aufweisen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, wirkstoffhaltige Zubereitungen zu finden, die nach dem wirtschaftlich attraktiven Verfahren der Schmelzextrusion erhalten werden können und eine gezielte Freisetzung des Wirkstoffs ermöglichen.

Demgemäß wurden die eingangs definierten Wirkstoff-Formen gefunden. Weiterhin wurden Verfahren zur Herstellung solcher Wirkstoff-Formen gefunden.

Die erfindungsgemäßen festen geschäumten Wirkstoffzubereitungen können als Wirkstoffe alle Substanzen enthalten, die sich unter den Verarbeitungsbedingungen unzersetzt in die Polymerschmelze einarbeiten lassen.

Geeignete Wirkstoffe sind beispielsweise:

Acebutolol, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Aciclovir, Alprazolam, Albumin, Alfacalcidol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, Amikacin, Amiloride, Aminoessigsäure, Amiodarone, Amitriptyline, Amodipine, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Aspartam, Astemizole, Atenolol, Azemetacin, Beclometason, Benscerazid, Benzalkonium Hydroxid, Benzocain, Benzoësäure, Betametasone, Bezfibrate, Biotin, Biperiden, Bisoprolol, Bromazepam, Bromhexin, Bromocriptine, Budesonide, Bufexamac, Buflomedil, Buspiron, Coffein, Campher, Captopril, Carbamazepine, Carbidopa, Carboplatins, Cefachlor, Cefalexin, Cefadroxil, Cefazolin, Cefixime, Cefotaxime, Ceftazidime, Ceftriaxone, Cefuroxime, Chloramphenicol, Chlorhexidine, Chlorpheniramine, Chlortalidone, Choline, Ciclosporin, Cilastatin, Cimetidine, Ciprofloxacin, Cisapride, Cisplatin, Clarithromycin, Clavulanic Acid, Clomibramine, Clonazepam, Clonidine, Clotrimazole, Clzapin, Codeine, Colestyramine, Cromoglicinsäure, Cyanocobalamin, Cyproterone, Desogestrel, Dexamethasone, Dexpantenol, Dextrorhomethorphan, Dextropropoxyphene, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodeine, Dihydroergotamine, Dilthiazem, Diphenhydramine, Dipyridamole, Dipyrone, Disopyramide, Domperidone, Dopamine, Doxycyclin, Enalapril, Enrofloxacin, Ephedrine, Epinephrine, Ergocalciferol, Ergotamine, Erythromycin, Estradiol, Ethynodiol, Etoposide, Eucalyptus Globulus, Famotidine, Felodipine, Fenofibrate, Fenoterol, Fentanyl, Flavin Mononucleotide, Fluconazole, Flu-

narizine, Fluorouracil, Fluoxetine, Flurbiprofen, Flutamid, Furosemide, Gemfibrozil, Gentamicin, Ginkgo Biloba, Glibenclamine, Glipizide, Glycyrrhiza Glabra, Guafenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazide, Hydrocodone, Hydrocortisone, Hydromorphon, Hydroxytetracyclin, Ipratropium Hydroxide, Ibuprofen, Imipenem, Indomethacin, Iohexol, Iopamidol, Isosorbide Dinitrate, Isosorbide Mononitrate, Isotredinoin, Kethotifen, Ketoconazole, Ketoprofen, Ketorolac, Labetalon, Lactulose, Lecithin, Levocarnitine, Levodopa, Levoglutamide, Levonorgestrel, Levotyroxine, Lidocaine, Lipase, Lisinopril, Loperamide, Lorazepam, Lovastatin, Medroxyprogesterone, Menthol, Methotrexate, Methyldopa, Methylprednisolone, Metoclopramide, Metoprolol, Miconazole, Midazolam, Mino-cycline, Minoxidil, Misobrostol, Morphine, Multivitamins and Minerals, Nystatin, N-Methylephedrine, Naftidrofural, Naproxen, Neomycin, Nicardipine, Nicergoline, Nicotinamide, Nicotine, Nicotinic Acid, Nifedipine, Nimodipine, Nitrendipine, Nizatidine, Norethisterone, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptyline, Ofloxacin, Omeprazole, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantoprazol, Pantothentic Acid, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, Phenobarbital, Phenoxifylline, Phenylephrine, Phenylpropanolamin, Phentyoin, Piroxicam, Polymyxin B, Povidone-Iod, Pravastatin, Prazepam, Prazosin, Prednisolone, Prednison, Proglumetacin, Propafenone, Propranolol, Pseudoephedrine, Pyridoxine, Quinidine, Ramipril, Ranitidine, Reserpine, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutoside, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin, Salicyl Acid, Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolactone, Sucralfate, Sulbactam, Sulfamethoxazole, Sulpiride, Tamoxifen, Tegafur, Tenoxicam, Teprenone, Terazosin, Terbutaline, Terfenadine, Theophylline, Thiamine, Thiaprofensäure, Ticlopidine, Timolol, Tranexamsäure, Tretinoin, Triamcinolone Acetonide, Triamterene, Trimethoprim, Troxerutin, Uracil, Valproic Acid, Vancomycin, Verapamil, Vitamine E, Volinic Acid, Zidovudine, Zoteplin.

Auch Vitamine lassen sich erfindungsgemäß formulieren. Dazu gehören die Vitamine der A-Gruppe, der B-Gruppe, wobei neben B1, B2, B6 und B12 sowie Nicotinsäure und Nicotinamid auch Verbindungen mit Vitamin B-Eigenschaften verstanden werden, wie z. B. Adenin, Cholin, Pantothenäure, Biotin, Adenylsäure, Folsäure, Orotsäure, Pangamsäure, Carnitin, p-Aminobenzoësäure, myo-Ionsit und α -Liponsäure. Weiterhin Vitamine der C-Gruppe, D-Gruppe, E-Gruppe, F-Gruppe, H-Gruppe, I- und J-Gruppe, K-Gruppe und P-Gruppe.

Ganz besonders bevorzugt Wirkstoffe sind erfindungsgemäß Ibuprofen, Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Phenazon, Flurbiprofen, Captopril, Nifedipin, Acetylcystein, Naftidrofuryl, Verapamil und Furosemid.

Als Wirkstoffe kommen auch Pflanzenschutzmittel, andere Biocide oder veterinärmedizinische Substanzen in Betracht.

Als thermoplastisch verarbeitbare Polymere für die Polymermatrix kommen erfindungsgemäß amorphe, thermoplastische Polymere in Betracht.

Als Polymere eignen sich vor allem wasserlösliche, thermoplastisch verarbeitbare Homo- oder Copolymere des N-Vinylpyrrolidons oder Gemische solcher Polymere. Die Polymeren weisen üblicherweise Glasübergangstemperaturen im Bereich von 80 bis 190, bevorzugt 90 bis 175°C auf. Geeignete Homopolymere sind beispielsweise Polymere mit K-Werten nach Fikentscher im Bereich von 10 bis 30. Geeignete Copolymere können als Comonomere ungesättigte Carbonsäuren,

z. B. Methacrylsäure, Crotonsäure, Maleinsäure, Itaconsäure, sowie deren Ester mit Alkoholen mit 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, ferner Hydroxyethyl- oder Hydroxypropylacrylat und -methacrylat, (Meth)acrylamid, die Anhydride und Halbester der Maleinsäure- und Itaconsäure (wobei der Halbester vorzugsweise erst nach der Polymerisation gebildet wird), oder Vinylmonomere wie N-Vinylcaprolactam, Vinylacetat, Vinylbutyrat und Vinylpropionat, enthalten oder auch Mischungen der genannten Comonomere. So eignen sich z. B. Terpolymere aus N-Vinylpyrrolidon, Vinylacetat und Vinylpropionat.

Bevorzugte Comonomere sind Acrylsäure und, besonders bevorzugt, Vinylacetat. Die Comonomere können in Mengen von 20 bis zu 70 Gew.-% enthalten sein. Ganz besonders bevorzugt sind erfundungsgemäß Copolymeren, welche aus 60 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon und 40 Gew.-% Vinylacetat erhalten werden.

Geeignete Polymere sind beispielsweise auch Homo- oder Copolymeren des Vinylchlorids, Polyvinylalkohole, Polystyrol, Poly...rate, Polyhydroxybutyrate oder Copolymeren aus Ethylen und Vinylacetat.

Weiterhin können die Wirkstoffzubereitungen auch Stärken, abgebaute Stärken, Casein, Pektin, Chitin, Chitosan, Gelatine oder Schellack als Matrixkomponenten enthalten, welche unter Zusatz von üblichen Weichmachern in der Schmelze verarbeitet werden können.

Weiterhin können die erfundungsgemäßen Zubereitungen die üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe wie Füllstoffe, Schmiermittel, Formentrennmittel, Fließregulierungsmittel, Weichmacher, Farbstoffe und Stabilisatoren in Mengen bis zu ca. 50 Gew.-% enthalten. Diese und die im folgenden angegebenen Mengen sind jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung (= 100%).

Als Füllstoffe seien z. B. die Oxide von Magnesium, Aluminium, Silicium und Titan sowie Lactose, Mannit, Sorbit, Xylit, Pentaerythrit und seine Derivate genannt, wobei die Menge an Füllstoff bei ca. 0,02 bis 50, vorzugsweise 0,2 bis 20 Gew.-% liegt.

Als Fließregulierungsmittel seien z. B. die Mono-, Di- und Triglyceride der langketten Fettsäuren wie C₁₂-, C₁₄-, C₁₆- und C₁₈-Fettsäure, Wachse wie Carnaubawachs sowie die Lecithine genannt, wobei die Menge bei ca. 0,1 bis 30, vorzugsweise 0,1 bis 5 Gew.-% liegt.

Als Weichmacher seien z. B. neben niedermolekularen Polyalkylenoxiden wie Polyethylenglykol, Polypropylenglykol und Polyethylenpropylenglykol auch mehrwertige Alkohole wie Propylenglykol, Glycerin, Pentaerythrit und Sorbit sowie Natriumdiethylsulfosuccinat, Mono-, Di- und Triacetat des Glycerin und Polyethylen-glykolstearinsäureester genannt. Dabei liegt die Menge an Weichmacher bei ca. 0,5 bis 15, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%.

Als Schmiermittel seien z. B. Stearate von Aluminium oder Calcium sowie Talkum und Silikone genannt, wobei ihre Menge bei ca. 0,1 bis 5, vorzugsweise 0,1 bis 3 Gew.-% liegt.

Als Stabilisatoren seien beispielsweise Lichtstabilisatoren, Antioxidantien, Radikalfänger und Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall genannt, wobei ihre Menge vorzugsweise bei ca. 0,01 bis 0,05 Gew.-% liegt.

Um die erfundungsgemäßen Zubereitungen herzustellen, kann die Wirkstoffkomponenten entweder vorab mit dem Polymeren vermischt und anschließend extrudiert werden, oder aber im Laufe der Extrusion der treibmittelhaltigen Polymerschmelze zudosiert werden.

Die Mengenverhältnisse der einzelnen Komponente

in der Zubereitung sind in weite Grenzen varierbar. Je nach Wirkdosis und Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs kann dessen Menge 0,1 bis 90 Gew.-% der Wirkstoffzubereitung betragen. Die Menge des Polymeren kann 10 bis 99,9 Gew.-% betragen. Zusätzlich können 0 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer Hilfsstoffe enthalten sein.

Die Herstellung von vollständig geschäumten erfundungsgemäßen Wirkstoffzubereitungen erfolgt bevorzugt durch Extrusion einer Schmelze, welche neben einem oder mehreren Wirkstoffen eines oder mehrere thermoplastisch verarbeitbare Polymere sowie gegebenenfalls übliche Hilfsstoffe enthält, wobei die Schmelze mit flüchtigen, physiologisch akzeptablen Treibmittel imprägniert ist.

Als flüchtige, physiologisch akzeptable Treibmittel eignen sich gasförmige Treibmittel wie Kohlendioxid, Stickstoff, Luft, Edelgase wie beispielsweise Helium oder Argon, Chlorfluorkohlenwasserstoffe oder Distickstoffoxid (Lachgas), wobei Kohlendioxid und/oder Stickstoff bevorzugt werden.

Die Herstellung der Schmelze erfolgt vorzugsweise im Extruder, besonders bevorzugt in einem Zweischneckenextruder. Das Mischen des oder die Wirkstoffe mit den Polymeren und gegebenenfalls weiteren Zusätzen kann vor oder nach dem Schmelzen der Polymeren nach den in der Technik üblichen Verfahren erfolgen. Besonders bei temperaturempfindlichen Wirkstoffen empfiehlt es sich, diese erst nach dem Schmelzen des Thermoplasten zuzugeben. Die Schmelze kann bei Temperaturen von 50 bis 200, vorzugsweise 100 bis 180°C erhalten werden, wobei sich die geeignete Temperatur vor allem nach der Glasübergangstemperatur des oder der Polymere richtet.

Üblicherweise wird man die Polymeren bei Temperaturen oberhalb ihrer Glasübergangstemperatur aufschmelzen.

Die Imprägnierung der Schmelze mit dem Treibmittel erfolgt vorzugsweise bei Drücken von 10 bis 300 bar, besonders bevorzugt 50 bis 200 bar. Unter diesen Bedingungen lösen sich in der Schmelze zwischen 1 bis 15 Gew.-% des Treibmittels.

Durch die Imprägnierung mit weichmachenden Treibmitteln wie beispielsweise CO₂ erniedrigt sich die Viskosität der Schmelze, so daß die Extrusion der treibmittelhaltigen Schmelze bei niedrigeren Temperaturen als bei einer entsprechenden treibmittelfreien Schmelze erfolgen kann. Diese Eigenschaft der treibmittelhaltigen Polymerschmelze begünstigt die Einarbeitung thermolabiler Wirkstoffe.

Vorzugsweise wird die treibmittelhaltige Schmelze auf Temperaturen abgekühlt, die im Bereich von 0 bis 50°C über der Glasübergangstemperatur des treibmittelfreien Polymeren oder Polymerengemischs liegt.

Bei besonders temperaturempfindlichen Wirkstoffen empfiehlt sich die Zugabe zur Schmelze nach der Treibmittelzumischung und erfolgter Temperaturabsenkung.

Das erfundungsgemäße Verfahren kann in einem einzigen Extruder mit unterschiedlichen Temperaturzonen durchgeführt werden. Bevorzugt wird jedoch eine Tandemextrusionsanlage bestehend aus zwei aneinandergekoppelten Extrudern, wobei der erste Extruder, in dem das Aufschmelzen des Polymeren und die Treibmittelbeladung der Schmelze erfolgt, vorzugsweise ein Zweiwellenextruder mit guter Mischwirkung ist, und der zweite Extruder ein Einwellenextruder mit geringer Scherwirkung und hoher Kühlleistung ist.

Der aus der Extruderdüse austretende noch plasti-

sche Strang expandiert unter dem außerhalb des Extruders vorliegende Normaldruck zu einem Schaum.

Der Verschäumungsgrad der Wirkstoffzubereitung kann über die Menge des zugesetzten Treibmittels und die Extrusionstemperatur gesteuert werden. Ein hoher Verschäumungsgrad hat eine niedrigere Dichte und damit eine hohe Auflösungsgeschwindigkeit der Wirkstoffform zur Folge. Werden höhere Dichten gewünscht, so kann ein für die Zubereitung günstiger, hoher Treibmittelgehalt durch Entgasen unmittelbar zu dem Düsen- spalt soweit abgesenkt werden, daß ein nur schwach aufgeschäumtes Produkt erhalten wird. Die geschäumte Wirkstoffzubereitung wird anschließend zu den jeweils gewünschten Wirkstoff-Formen verformt, beispielsweise durch Pelletierung, Granulierung oder Tablettierung nach bekannten Verfahren.

Die festen, vollständig geschäumten Wirkstoffzubereitungen weisen üblicherweise Dichten im Bereich von 200 bis 1000 g/l, vorzugsweise 200 bis 800 g/l auf.

Eine weitere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens betrifft die Herstellung von mehrschichtigen partiell oder vollständig geschäumten wirkstoffhaltigen Formen durch Koextrusion. Dabei werden mindestens zwei Massen, die jeweils mindestens eines der genannten thermoplastischen Bindemittel enthalten, von denen mindestens eine einen Wirkstoff enthält und von denen mindestens eine in der bereits geschilderten Weise mit einem gasförmigen physiologisch unbedeutlichen Treibmittel imprägniert ist, koextrudiert und anschließend zu oder gewünschten Darreichungsform verformt.

Vor der Koextrusion wird die Masse für jede Schicht der Wirkstoffform separat zubereitet. Zu diesem Zweck werden die jeweiligen Ausgangskomponenten in einem separaten Extruder unter den bereits für die vorstehende Verfahrensvariante geschildertem Bedingungen zu wirkstoffhaltigen Schmelzen verarbeitet. Dabei kann für jede Schicht unter jeweils materialspezifisch optimalen Bedingungen gearbeitet werden. Beispielsweise kann für jede Schicht eine unterschiedliche Verarbeitungstemperatur gewählt werden. Die jeweiligen Massen können beispielsweise auch mit unterschiedlichen Mengen an Treibmittel imprägniert werden, so daß Schichten mit unterschiedlichem Schäumungsgrad entstehen.

Die geschmolzenen oder plastischen Massen aus den einzelnen Extrudern werden in ein gemeinsames Koextrusionswerkzeug gefüllt, ausgeformt und ausgetragen. Die Form der Koextrusionswerkzeuge richtet sich nach der gewünschten Wirkstoff-Form. Beispielsweise sind Werkzeuge mit ebenem Austrittsspalt, sogenannte Breitschlitzwerkzeuge, und Werkzeuge mit kreisring- spaltförmigen Austrittsquerschnitt geeignet. Die Düsenauslegung erfolgt dabei in Abhängigkeit von dem zur Anwendung kommenden polymeren Bindemittel und der gewünschten Form.

Nach dem Austrag aus dem Koextrusionswerkzeug erfolgt eine Formung zu der gewünschten Wirkstoffform bzw. Arzneiform. Dabei kann eine Vielzahl von Formen je nach Koextrusionswerkzeug und Art der Formung erzeugt werden. Beispielsweise kann man aus einem Strang, der aus einem Breitschlitzwerkzeug austritt und der insbesondere zwei oder drei Schichten aufweist, durch Aussäzten oder Ausschneiden z. B. mittels Glühdraht, offene Mehrschichttabletten herstellen. Alternativ können offene Mehrschichttabletten über ein Werkzeug mit kreisringspaltförmigem Austrittsquerschnitt über einen Heißabschlag, d. h. durch zerschneiden bzw.

Zerhacken des Stranges unmittelbar nach dem Austritt aus der Düse, oder vorzugsweise über einen Kaltabschlag, d. h. durch zerschneiden bzw. Zerhacken des Stranges nach zumindest teilweisem Abkühlen, separiert werden.

Geschlossene Wirkstoff-Formen, d. h. Formen, bei denen die wirkstoffhaltige Schicht vollständig von einer wirkstofffreien Schicht umgeben ist, erhält man insbesondere über ein Werkzeug mit kreisringspaltförmigem Austrittsquerschnitt durch Behandlung des Stranges in einer geeigneten Quetschvorrichtung, wie sie beispielsweise in den Fig. 1 und 2, die in den nachfolgenden Beispielen erläutert wird, gezeigt ist. Dabei ist es von Vorteil, wenn bei bereits abgekühlter Außenschicht die Innenschicht der Mehrschichttablette beim Eintritt in die Quetschvorrichtung noch plastisch verformbar ist. Auf diese Weise lassen sich insbesondere Tabletten, vorzugsweise Oblong-Tabletten, Dragees, Pastillen und Pellets herstellen.

Nach einer weiteren Verfahrensvariante können geschäumte wirkstoffhaltige Formen in der Weise hergestellt werden, daß man eine Schmelze, die neben einem oder mehreren Wirkstoffen mindestens ein thermoplastisches Bindemittel umfaßt, extrudiert, die noch plastische Schmelze einer Formgebung unterwirft und dann die feste wirkstoffhaltige Form unter Druck mit einem der oben genannten gasförmigen Treibmittel imprägniert, beispielsweise in einem herkömmlichen Autoklaven bei Drücken im Bereich von 10 bis 300 bar, vorzugsweise 50 bis 200 bar und anschließend expandiert. Bei Entspannen auf Normaldruck expandiert die imprägnierte Form zu einer partiell oder vollständig geschäumten Form.

Der Grad der Schäumung richtet sich nach der Dauer des Imprägnierungsvorgangs und ist beliebig einstellbar. Diese Verfahrensvariante eignet sich bevorzugt zur Herstellung von partiell geschäumten Formen, die eine äußere geschäumte Hülle und einen nicht geschäumten Kern aufweisen und somit ein stufenförmiges Freisetzungprofil aufweisen.

Die geschäumten Formen können auch mit einem üblichen wirkstoffdurchlässigen Überzug versehen werden, so daß auf einfache Weise flotierende Schwimmformen erhalten werden können. Solche Schwimmformen können für pharmazeutische Zwecke oder auch für die veterinärmedizinische oder agrartechnische Produkte genutzt werden, beispielsweise für die Herstellung langsam sinkenden Fischfutters.

Die erfindungsgemäß erhaltenen, festen, geschäumten Wirkstoffzubereitungen, die den Wirkstoff homogen dispergiert in der polymeren Matrix enthalten, lösen sich sehr schnell auf und ermöglichen so die schnelle Freisetzung des Wirkstoffs. Durch das erfindungsgemäße Verfahren können die geschäumten Wirkstoffzubereitungen auf einfache und wirtschaftliche Art erhalten werden. Vorteilhaft ist auch, daß durch die viskositätsreduzierende Wirkung des Treibmittels bei deutlich niedrigeren Temperaturen als ohne Treibmittel extrudiert werden kann, so daß die Wirkstoffe weniger thermisch belastet werden.

Beispiel 1

Eine Mischung aus 20 Gew.-% Ibuprofen und 65 80 Gew.-% eines Polymeren aus 60 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon und 40 Gew.-% Vinylacetat mit einem K-Wert von 30 wurde in einem Zweischneckenextruder bei 150°C aufgeschmolzen und bei einem Extruderin-

nendruck von 100 bar mit Kohlendioxid imprägniert, so daß in der Schmelze 4 Gew.-% Kohlendioxid gelöst waren. In einem angeflanschten Einschneckenextruder wurde die treibmittelbeladene Schmelze auf 80°C abgekühlt und extrudiert. Durch den Austritt des Strangs in eine Normaldruckatmosphäre bei gleichzeitiger Abkühlung auf Raumtemperatur wurde eine feste geschäumte Wirkstoffzubereitung erhalten. Bei visueller Begutachtung unter einem Mikroskop zeigten die wirkstoffhaltigen Schäume in Wasser eine dreißigfach höhere Auflösungsgeschwindigkeit als eine entsprechend kompakte Wirkstoffform, die durch Extrusion in Abwesenheit des Treibmittels erhalten wurde.

Beispiel 2

15

Eine Mischung aus 26 Gew.-% Ibuprofen und 74 Gew.-% eines Copolymeren aus 60 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon und 40 Gew.-% Vinylacetat mit einem K-Wert von 30 wurde in einem Zweischneckenextruder bei 150°C aufgeschmolzen und extrudiert. Der noch thermoplastische Strang wurde nach dem in der EPA 240 906 beschriebenen Verfahren zu Oblong-Tabletten mit einem Tablettengewicht von 650 mg verformt, die anschließend in einem Autoklaven bei 40°C und einem Kohlendioxiddruck von 100 bar vier Stunden lang imprägniert wurden. Anschließend wurde entspannt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Freisetzungsgeschwindigkeit wurde mit einer Paddle-Apparatur nach USP XII bestimmt. Nach 30 min waren 85% des Wirkstoffs freigesetzt. Im Vergleich dazu waren bei analog hergestellten Oblong-Tabletten, die nicht imprägniert und geschäumt wurden, nach 30 min nur 40% des Wirkstoffs freigesetzt.

35

Patentansprüche

1. Feste, partiell oder vollständig geschäumte Wirkstoff-Formen, enthaltend mindestens ein thermoplastisches Polymer.
2. Wirkstoff-Formen nach Anspruch 1, enthaltend als thermoplastisches Polymer ein Homo- oder Copolymer des N-Vinylpyrrolidon.
3. Wirkstoff-Formen nach Anspruch 1 oder 2, enthaltend einen Wirkstoff, der ausgewählt ist unter Ibuprofen, Ketoprofen, Flurbiprofen, Acetylsalicylsäure, Verapamil, Paracetamol, Nifedipin, Coffein, Captopril und Vitaminen oder Mischungen von zwei oder mehreren dieser Wirkstoffe.
4. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoff-Formen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Schmelze, umfassend neben einem oder mehreren Wirkstoffen mindestens eine thermoplastisches Polymer und ein flüchtiges, physiologisch unbedenkliches Treibmittel, extrudiert und das expandierte Extrudat zu der gewünschten Wirkstoffform verformt.
5. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoff-Formen gemäß einer der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens zwei Schmelzen, die jeweils ein thermoplastisches Polymer umfassen von denen wenigstens eine einem oder mehreren Wirkstoffe enthält und von denen wenigstens eine ein physiologisch unbedenkliches Treibmittel enthält, koextrudiert und das expandierte Extrudat zu der gewünschten Wirkstoffformen verformt.
6. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoff-Formen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch

gekennzeichnet, daß man eine Schmelze, die neben einem oder mehreren Wirkstoffen mindestens ein thermoplastisches Bindemittel umfaßt, extrudiert, die noch plastische Schmelze einer Formgebung unterwirft, die feste Wirkstoff-Form unter Druck mit einem flüchtigen, physiologisch unbedenklichen Treibmittel imprägniert und anschließend expandiert.

7. Wirkstoff-Formen, erhältlich nach dem Verfahren gemäß Anspruch 4.

8. Wirkstoff-Formen, erhältlich nach dem Verfahren gemäß Anspruch 5.

9. Wirkstoff-Formen, erhältlich nach dem Verfahren gemäß Anspruch 6.

- Leerseite -

(19) **FEDERAL REPUBLIC****OF GERMANY**

[Logo]

**GERMAN
PATENT OFFICE****PATENT**

(10) DE 196 35 676 A1

(51) Int. Classification ⁶:**A 61K 31 / 19**

A 61K 9/26

C 08L 39/06

C 08J 9/16

(21) File No.: 196 35 676.8
(22) Application Date: 09/03/1996
(43) Publication Date: 03/05/1998

DE 196 35 676 A1

(71) Applicant:

BASF AG, 67063 Ludwigshafen DE

(72)**Inventor:**Breitenbach, Jorg, 68199 Mannheim, DE
Baumgartl, Horst, 67063 Ludwigshafen, DE**(54) Solid foamed preparations of active substances**

(57) Solid foamed preparations of active substances based on thermoplastically processable polymers, obtainable by extrusion of a melt of one or more polymers, containing active substances, which can be impregnated with a volatile, physiologically unobjectionable propellant and expanded.

DE 196 35 676 A1

Description

The present invention relates to solid, partly or completely foamed forms of active substances based on plastics that can be processed thermoplastically.

The invention also relates to methods for the production of such forms of active substances.

It is generally known that foamed plastics can be produced by extrusion of polymer melts containing volatile propellants.

Furthermore, the production of solid medicinal forms by the extrusion of polymer melts containing active substances, followed by shaping is known for example from EP-A 240 904.

Rapid-release medicinal forms are usually achieved by the use of insoluble but swellable disintegration agents to bring about a rapid disintegration of the medicinal form.

A rapid release can also be obtained for medicinal forms obtained by the melt extrusion method, by the use of relatively low molecular weight, water-soluble thermoplastic polymers as the matrix polymers. However, the disadvantage of this is that when such polymers are used, there are often problems with regard to the stability of storage of the finished medicinal forms.

The task of the present invention was to find preparations containing active substances that can be obtained by the economically attractive method of melt extrusion and make possible a targeted release of the active substance.

Accordingly, the forms of active substances defined at the beginning were found. Methods for the preparation of such forms of active substances were also found.

The solid foamed preparations containing active substances in accordance with the invention can contain as active substances all substances that can be worked into the polymer melt under the processing conditions without decomposition.

Suitable active substances are for example:

Acebutolol, acetylcysteine, acetylsalicylic acid, acyclovir, alprazolam, albumin, alfacalcidol, allantoin, allopurinol, ambroxol, amikacin, amiloride, aminoacetic acid, amiodarone, amitriptyline, amlodipine, amoxicillin, ampicillin, ascorbic acid, aspartame, astemizole, atenolol, azemetacin, beclomethasone, benserazide, benzalkonium hydroxide, benzocaine, benzoic acid, betamethasone, benzofibrate, biotin, biperidene, bisprolol, bromazepam, bromhexine, bromocriptine, budesonide, bufexamac, buflofomedil, buspirone, caffeine, camphor,

captopril, carbamazepine, barbidopa, carboplatin, ceftazidime, ceftriaxone, cefuroxime, chloramphenicol, chlorhexidine, chlorpheniramine, chlorthalidone, choline, ciclosporin, cilastatin, cimetidine, ciprofloxacin, cisapride, cisplatin, clarithromycin, clavulanic acid, clomibramine, clonazepam, clonidine, clotrimazole, clozapine, codeine, colestyramin cromoglycic acid, cyanocobalamin, cyproterone, desogestrel, dexamethasone, dexpanthenol, dextromethorphan, dextropropoxiphene, diazepam, diclofenac, digoxin, dihydrocodeine, dihydroergotamine, diltiazem, diphenhydramine, dipyridamole, dipyrone, disopyramide, domperidone, dopamine, doxycycline, enalapril, enrofloxacin, ephedrine, ergocalciferol, ergotamine, erythromycin, estradiol, ethinylestradiol, etoposide, eucalyptus globules, famotidine, felodipine, fenofibrate, fenoterol, fentanyl, flavin mononucleotide, fluconazole, flunarizine, fluorouracil, fluoxetine, flurbiprofen, flutamide, furosemide, gemfibrozil, gentamycin, gingko biloba, glibenclamide, glipizide, glycyrrhiza glabra, guaifenesin, haloperidol, heparin, hyaluronic acid, hydrochlorothiazide, hydrocodone, hydrocortisone, hydromorphone, hydroxytetracycline, ipratropium hydroxide, ibuprofen, imipenem, indomethacin, iohexol, iopamidol, isosorbide dinitrate, isosorbide mononitrate, isotretinoin, ketotifen, ketoconazole, ketoprofen, ketorolac, labetalon, lactulose, lecithin, levocarnitine, levodopa, levoglutamide, levonorgestrel, levothyroxine, lidocaine, lipase, lisinopril, loperamide, lorazepam, lovastatin, medroxyprogesterone, menthol, methotrexate, methyldopa, methylprednisolone, metoclopramide, metoprolol, miconazole, midazolam, minocycline, minoxidil, misoprostol, morphine, multivitamins and minerals, nystatin, N-methylephedrine, naftidrofuryl, naproxen, neomycin, nicardipine, nicergoline, nicotinamide, nicotine, nicotinic acid, nifedipine, nimodipine, nitrendipine, nizatidine, norethisterone, norfloxacin, norgestrel, nortriptyline, ofloxacin, omeprazole, ondansetron, pancreatin, panthenol, pantoprazole, pantothenic acid, paracetamol, penicillin G, penicillin V, phenobarbital, phenoxyfylline, phenylephrine, phenylpropanolamine, phenytoin, piroxicam, polymyxin B, povidone-iodine, pravastatin, prazosin, propranolol, pseudoephedrine, pyridoxine, quinidine, ramipril, ranitidine, reserpine, retinol, riboflavin, rifampicin, rutoside, saccharine, salbutamol, salcatonin, salicylic acid, simvastatin, somatropin, sotalol, spironolactone, sucralfate, sulfactam, sulfamethoxazole, sulpiride, tamoxifen, tegafur, tenoxicam, teprenone, terazosin, terbutaline, terfenadine, theophylline, thiamine, thioprofenic acid, ticlopidine, timolol, tranexamic acid, tretinoin, triamcinolone acetonide, triamterene, trimethoprim, troxerutin, uracil, valproic acid, vancomycin, verapamil, vitamin E, volinic acid, zidovudine, zotepine.

Vitamins can also be formulated in accordance with the invention. Among these are: the vitamins of the A group, the B group, whereby besides B1, B2, B6 and B12 and also nicotinic acid and nicotinamide, also compounds with vitamin properties are understood, such as for example adenine, choline, pantothenic acid, biotin, adenylic acid, folic acid, orotic acid, pangamic acid, carbitine, p-aminobenzoic acid, myo-inositol and α -lipoic acid. Also vitamins of the C group, D group, E group, F group, H group, I and J group, K group and P group.

Very particularly preferred active substances according to the invention are ibuprofen, acetylsalicylic acid, paracetamol, phenazone, flurbiprofen, captopril, nifedipine, acetylcysteine, naftidrofuryl, verapamil and furosemide.

Pesticides, other biocides or veterinary medicinal substances are also considered as active substances.

Amorphous thermoplastic polymers for the polymer matrix in accordance with the invention are to be considered to be the thermoplastically processable polymers.

Suitable as polymers are above all water-soluble, thermoplastically processable homo- or copolymers of N-vinylpyrrolidone or mixtures of such polymers. The polymers usually have glass transition temperatures in the range of 80 to 190°C, preferably 90 to 175°C. Suitable homopolymers are for example polymers with Fikentscher K values in the range 10 to 30. Suitable copolymers can contain as co-monomers unsaturated carboxylic acids, such as for example methacrylic acid, crotonic acid, maleic acid, itaconic acid, as well as their esters with alcohols with 1 to 12, preferably 1 to 8 carbon atoms, also hydroxyethyl or hydroxypropyl acrylate and methacrylate, (meth)acrylamide, the anhydrides and half-esters of maleic acid and itaconic acid (in which the half-ester is preferably formed only after the polymerization), or vinyl monomers such as N-vinylcaprolactam, vinyl acetate, vinyl butyrate and vinyl propionate, or also mixtures of the co-monomers cited. Thus for example terpolymers from N-vinylpyrrolidone, vinyl acetate and vinyl propionate are suitable.

Preferred co-monomers are acrylic acid and, particularly preferred, vinyl acetate. The co-monomers can be contained in quantities of 20 to 70 % by weight. Very particularly preferred are copolymers in accordance with the invention that are obtained from 60% by weight N-vinylpyrrolidone and 40% by weight vinyl acetate.

Suitable polymers are for example also copolymers of vinyl chloride, polyvinyl alcohols, polystyrene, poly...rates [sic], polyhydroxybutyrate or copolymers of ethylene and vinyl acetate.

Furthermore, the preparations of active substance can also contain starches, degraded starches, casein, pectin, chitin, chitosan, gelatin or shellac as matrix components, which can be processed in the melt with the addition of the usual plasticizers.

Moreover, the invention preparations can contain the usual pharmaceutical adjuvants such as fillers, lubricants, mold release agents, flow regulating agents, plasticizers, colorants and stabilizers in quantities of up to ca. 50% by weight. These quantities and those given below are in each case based on the total weight of the preparation (= 100%).

Fillers to be cited are for example the oxides of magnesium, aluminum, silicon and titanium, and also lactose, mannitol, sorbitol, xylitol, pentaerythritol and its derivatives, with the quantity of filler being ca. 0.02 to 50% by weight, preferably 0.2 to 20% by weight.

Flow regulators to be cited are for example the mono-, di- and triglycerides of long-chain fatty acids such as C12, C14, C16, and C18 fatty acids, waxes such as carnauba wax, as well as lecithins, with the quantity being ca. 0.1 to 30% by weight, preferably 0.1 to 5% by weight.

Plasticizers to be cited are for example besides lower molecular weight polyalkylene oxides such as polyethylene glycol, polypropylene glycol and polyethylenepropylene glycol, also polyvalent alcohols such as propylene glycol, glycerol, pentaerythritol and sorbitol and also sodium diethylsulfosuccinate, mono-, di-, and triacetate of glycerol and polyethylene glycol stearic acid esters. The quantity of plasticizer is ca. 0.5 to 15% by weight, preferably 0.5 to 5% by weight.

Lubricants to be cited are for example stearates of aluminum or calcium, as well as talc and silicones, with their quantity being ca. 0.1 to 5% by weight, preferably 0.1 to 3% by weight.

Stabilizers to be cited are for example photostabilizers, antioxidants, radical inhibitors and stabilizers against microbial attack, with their quantity preferably being ca. 0.01 to 0.05% by weight.

In order to prepare the invention preparations, the active substance component can be mixed with the polymer beforehand and then extruded, or it can be added in the course of the extrusion of the propellant-containing polymer melt.

The quantitative relations of the individual components in the preparations can be varied within wide limits. Depending on the effective dose and rate of release of the active substance, its quantity can amount to 0.1 to 90% by weight of the preparation of active substance. The quantity of polymer can be 10 to 99.9% by weight. In addition, 0 to 50% by

weight of one or more adjuvants can be included.

The preparation of completely foamed invention preparations of active substances preferably takes place by extrusion of a melt which, besides one or more active substances, contains one or more thermoplastically processable polymers as well as the usual adjuvants, with the melt being impregnated if necessary with volatile, physiologically acceptable propellants.

Suitable as volatile, physiologically acceptable propellants are gaseous propellants such as carbon dioxide, nitrogen, air, inert gases such as for example helium or argon, chlorofluorohydrocarbons or dinitrogen oxide (laughing gas), with carbon dioxide and/or nitrogen being preferred.

The preparation of the melt preferably takes place in the extruder, particularly preferably in a two-screw extruder. The mixing of the active substance or substances with the polymers and if necessary other additives can take place before or after the melting of the polymer by the methods usual in the technology. Particularly with temperature-sensitive active substances it is recommended that they be added only after the melting of the thermoplastic. The melt can be obtained at temperatures of 50 to 200°C, preferably 100 to 180°C, with the appropriate temperature depending above all on the glass transition temperature of the polymer or polymers.

Usually, the polymers are melted at temperatures above their glass transition temperature.

The impregnation of the melt with the propellant preferably takes place at pressures of 10 to 300 bar, particularly preferably 50 to 200 bar. Under these conditions, between 1 and 15% by weight of the propellant are dissolved in the melt.

The viscosity of the melt is lowered by the impregnation with plasticizing propellants such as for example CO₂, so that the extrusion of the propellant-containing melt can take place at lower temperatures than for a corresponding propellant-free melt. This property of the propellant-containing polymer melt favors the incorporation of thermo-labile active substances.

Preferably, the propellant-containing melt is cooled to temperatures that are in the range of 0 to 50°C above the glass transition temperature of the propellant-free polymer or polymer mixture.

For particularly temperature-sensitive active substances, addition to the melt is recommended after the admixture of the propellant and the ensuing temperature drop.

The invention method can be carried out in a single extruder with different temperature

zones. Preferred, however, is a tandem extrusion unit consisting of two extruders coupled one after the other, whereby the first extruder in which the melting of the polymers and the charging of the melt with propellant occurs is preferably a two-shaft extruder with good mixing action, and the second extruder is a single shaft extruder with lower shear action and higher cooling capacity.

The still plastic extrudate exiting from the extruder nozzle expands to a foam under the normal pressure existing outside the extruder.

The degree of foaming of the preparation of active substance can be controlled by the amount of propellant added and the extrusion temperature. A higher degree of foaming has a lower density and thus results in a high dissolution rate of the active substance form. If higher densities are desired, then a high propellant content, which is more favorable for the preparation, can be lowered by degassing directly to the nozzle slit so that a product is obtained that is only slightly foamed. The foamed preparation of active substance is then molded into the form of active substance desired at the time, for example by pelleting, granulation or tabletting by known methods.

The solid, completely foamed preparations of active substance usually display densities in the range from 200 to 1000 g/l, preferably 200 to 800 g/l.

Another form of execution of the invention method relates to the preparation of multi-layered partly or completely foamed active substance-containing forms by co-extrusion. For this, at least two masses that each contain at least one of the listed thermoplastic binders, of which at least one contains an active substance and of which at least one is impregnated in the manner already described with a gaseous physiologically unobjectionable propellant, are coextruded and then molded to the desired form of administration.

Before the coextrusion, the mass for each layer of the active substance form is prepared separately. For this purpose, the respective starting components are processed in a separate extruder, under the conditions already described for the present variant method, to give melts containing active substance. Then the operation for each layer can be under optimal conditions, specific to the material in each case. For example, for each layer a different processing temperature can be selected. The respective masses can for example also be impregnated with different amounts of propellant, so that layers with different degrees of foaming result.

A common coextrusion tool is filled with the molten or plastic masses from the individual extruders, which are then molded and discharged. The form of the coextrusion tool depends on the desired form of active substance. For example, tools with a flat outlet slit, so-called wide-slit tools, and

tools with annular slit-shaped cross-section of the outlet are suitable. The nozzle design thus depends on the polymer binder to be used and the form desired.

After discharge from the coextrusion tool, molding to the desired active substance form or medicinal form takes place. A plurality of forms can be created in this way, depending on the coextrusion tool and the type of molding. For example, open multilayer tablets can be prepared from an extrudate that exits from a wide-slit tool, and that in particular displays two or three layers, by punching out or clipping e.g. by means of a glow wire. Alternatively, open multilayer tablets can be separated by means of a tool with an annular slit-shaped cross-section of the outlet by hot striking, i.e. by cutting up or chopping up the extrudate directly after the exit from the nozzle or, preferably, by cold striking, i.e. by cutting up or chopping up the extrudate after at least partial cooling.

Closed forms of active substance, i.e. forms in which the layer containing active substance is completely surrounded by a layer that is free of active substance, are obtained in particular by means of a tool with an annular slit-shaped cross-section of the outlet by treating the extrudate in an appropriate squeezing device, such as is for example shown in Figs. 1 and 2 which are explained in the examples below. For this it is advantageous if, with an already cooled outer layer, the inner layer of the multi-layer tablet is still plastically formable on entry into the squeezing device. In this way, tablets, preferably oblong tablets, coated tablets, lozenges and pellets can be prepared.

In accordance with another variant method, foamed forms containing active substance can be prepared in such a way that a melt, which in addition to one or more active substances includes at least one thermoplastic binder, is extruded, the still plastic melt undergoes molding and then the solid form containing active substance is impregnated under pressure with one of the above-cited gaseous propellants, for example in a conventional autoclave at pressures in the range of from 10 to 300 bar, preferably 50 to 200 bar, and then expanded. When the pressure is reduced to normal pressure, the impregnated form expands to a partially or completely foamed form.

The degree of foaming depends on the duration of the impregnation process and can be adjusted at will. This variant in the method is preferably appropriate for the preparation of partially foamed forms that have an outer, foamed shell and a non-foamed core and thus display a graduated release profile.

The foamed forms can also be provided with a standard coating permeable to the active substance, so that floating buoyant forms can be obtained easily. Buoyant forms of this kind can be used for pharmaceutical purposes, or also for veterinary medicinal or agricultural

technological products, for example for the preparation of fish food that sinks slowly.

The solid foamed preparations containing active substances in accordance with the invention that contain the active substance dispersed homogeneously in the polymer matrix, dissolve very rapidly and thus make possible the rapid release of the active substance. By means of the invention method, the foamed preparations containing active substance can be obtained in a simple and economical manner. It is also advantageous, that due to the viscosity-lowering action of the propellant the extrusion can take place at much lower temperatures than without propellant, so that the active substances are less thermally stressed.

Example 1

A mixture of 20% by weight ibuprofen and 80% by weight of a polymer containing 60% by weight N-vinylpyrrolidone and 40% by weight vinyl acetate with a K value of 30 was melted in a two-screw extruder at 150°C and, at an extruder internal pressure of 100 bar, impregnated with carbon dioxide so that 4% by weight carbon dioxide was dissolved in the melt. In a flange-mounted single-screw extruder, the propellant-charged melt was cooled to 80°C and extruded. Due to the exit of the extrudate into an atmosphere at normal pressure, with simultaneous cooling to room temperature, a solid foamed preparation containing active substance was obtained. On visual examination under a microscope, the active-substance-containing foam in water showed a rate of solution that was thirty times higher than a corresponding compact form of active substance obtained by extrusion in the absence of propellant.

Example 2

A mixture of 26% by weight ibuprofen and 74% by weight of a copolymer containing 60% by weight N-vinylpyrrolidone and 40% by weight vinyl acetate with a K value of 30 was melted in a two-screw extruder at 150°C and extruded. The still thermoplastic extrudate was molded by the method described in EP A 240 906 to give oblong tablets with a tablet weight of 650 mg, which were then impregnated in an autoclave at 40°C with a carbon dioxide pressure of 100 bar for four hours. The pressure was then released and the mixture was cooled to room temperature. The release rate was determined with a paddle apparatus as in USP XII. After 30 minutes, 85% of the active substance was released. In comparison to this, for analogously prepared oblong tablets that were not impregnated and foamed, after 30 minutes only 40% of the active substance was released.

Patent Claims

1. Solid partially or completely foamed forms of active substance containing at least one thermoplastic polymer.

2. Forms of active substance as in claim 1, containing as the thermoplastic polymer a homo- or co-polymer of N-vinylpyrrolidone.

3. Forms of active substance as in claims 1 or 2, containing an active substance that is selected from among ibuprofen, ketoprofen, flurbiprofen, acetylsalicylic acid, verapamil, paracetamol, nifedipine, caffeine, captopril and vitamins, or mixtures of two or more of these active substances.

4. Method for the preparation of forms of active substance in accordance with one of the claims 1 to 3, characterized by the fact that a melt, containing in addition to one or more active substances at least one thermoplastic polymer and a volatile, physiologically unobjectionable propellant, is extruded, and the expanded extrudate is molded into the desired form of active substance.

5. Method for the preparation of forms of active substance in accordance with one of the claims 1 to 3, characterized by the fact that least two melts that each contain a thermoplastic polymer of which at least one contains an active substance, and of which at least one contains a physiologically unobjectionable propellant, are coextruded and the expanded extrudate is molded to the desired form of active substance.

6. Method for the preparation of forms of active substance in accordance with one of the claims 1 to 3, characterized by the fact that a melt that contains, in addition to one or more active substances, at least one thermoplastic binder, is extruded, the still plastic melt undergoes molding, the solid form of active substance is impregnated under pressure with a volatile, physiologically unobjectionable propellant and then expanded.

7. Forms of active substance obtainable by the method in accordance with claim 4.

8. Forms of active substance obtainable by the method in accordance with claim 5.

9. Forms of active substance obtainable by the method in accordance with claim 6.

- Blank page

-
